

· 标准与讨论 ·

急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南
(2011 年版)

中华医学会血液学分会

第一部分 初诊患者入院检查、诊断

一、病史采集及重要体征

1. 年龄;
2. 此前有无血液病史(主要指骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤等);

3. 是否为治疗相关性(包括放疗、化疗);
4. 有无重要脏器功能不全(主要指心、肝、肾功能)。

二、实验室检查

1. 血常规、血生化、出血血检查;
2. 骨髓细胞形态学(包括细胞形态学、细胞化学、组织病理学);

3. 细胞遗传学检测:t(15;17)染色体异常;

4. 分子学检测:PML-RAR α (或少见的 PLZF-RAR α 、NuMA-RAR α 、NPM-RAR α 、Stsb5-RAR α)融合基因、FLT3-ITD 基因突变;

5. 免疫分型。

三、诊断

具有典型的急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞形态学表现、细胞遗传学检查t(15;17)阳性或分子生物学检查PML-RAR α 阳性者为典型 APL。非典型 APL 为具有少见的 PLZF-RAR α 、NuMA-RAR α 、NPM-RAR α 、Stat5b-RAR α 等分子改变者。本诊疗指南只适用于典型 APL 患者。

第二部分 APL 患者的治疗

一、诱导治疗

(一)建议采用常规的诱导缓解方案

APL 的诱导治疗方案主要分为以下两类:

1. 能耐受以蒽环类为基础化疗的患者,根据诱导前外周血 WBC 进行危险分层治疗。

(1)低/中危组(诱导前外周血 WBC $\leq 10 \times 10^9/L$): ①全反式维甲酸(ATRA) + 去甲氧柔红霉素(IDA)或柔红霉素(DNR) + 三氧化二砷(ATO); ②ATRA + IDA 或 DNR。

(2)高危组(诱导前外周血 WBC $> 10 \times 10^9/L$): ①ATRA + ATO + IDA 或 DNR; ②ATRA + IDA; ③ATRA + DNR $\pm$ 阿糖胞苷(Ara-C)。

2. 不能耐受以蒽环类为基础化疗的患者,予 ATRA +

ATO 治疗。

(1)药物使用剂量(根据患者具体情况适当调整): ATRA 20 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 口服至血液学完全缓解(CR); ATO 0.16 mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 静脉滴注至血液学 CR; IDA 8 ~ 12 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 静脉注射,第 2、4、6 或第 8 天; DNR 45 ~ 90 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 静脉注射,第 2、4、6 或第 8 天; Ara-C 150 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 静脉注射,第 1 ~ 7 天。

(2)化疗起始时间:低危组患者可于 ATRA 诱导治疗 72 h 后开始,高危组患者可考虑与 ATRA 诱导治疗同时进行。

(二)诱导阶段评估

ATRA 的诱导分化作用可以维持较长时间,在诱导治疗后较早行骨髓评价可能不能反映实际情况。因此,骨髓评价一般在第 4 ~ 6 周、血细胞计数恢复后进行,此时,细胞遗传学一般正常。分子学缓解一般在巩固 2 个疗程后判断。

二、初始诱导失败患者的治疗

1. ATRA + 蒽环类药物诱导失败者:

(1)ATO 再诱导;

(2)异基因造血干细胞移植。

2. ATRA + 砷剂 + 蒽环类药物诱导失败者

(1)临床研究;

(2)异基因造血干细胞移植。

3. 不能耐受化疗以 ATRA + 砷剂诱导失败者

(1)临床研究;

(2)异基因造血干细胞移植。

三、APL CR 后的巩固治疗

巩固治疗的目标是获得分子生物学缓解(定性或定量 RT-PCR 检测融合基因转阴)。建议依据危险分层[高危组患者(包括 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 或 FLT3-ITD 阳性)、低/中危组患者(WBC $\leq 10 \times 10^9/L$)]进行巩固治疗。

1. ATRA + 蒽环类药物达 CR 者:

(1)低/中危组: ATRA + IDA 8 ~ 12 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 或 DNR 45 ~ 90 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 3 d$, 共 2 个疗程。

(2)高危组: ①ATRA + IDA 8 ~ 12 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 或 DNR 45 ~ 90 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 3 d$ + Ara-C 150 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 7 d$, 共 2 个疗程; ②ATRA + HHT 4 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 3 d$ + Ara-C 1 g/m², 每 12 h 1 次, 共 3 d, 1 个疗程。

以上每个疗程中 ATRA 用法为 20 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 口服 14 d。

2. 不能耐受化疗以 ATRA + 砷剂达 CR 者: 予 ATRA +

ATO 巩固治疗 6 个疗程。

巩固治疗结束后采用定性或定量 PCR 方法检测患者骨髓细胞的融合基因(主要是 PML-RAR α),以证实是否达到分子水平缓解。融合基因阴性者进入维持治疗阶段;融合基因转阳性者,4 周内复查,阴性者进入维持治疗阶段,复查阳性者按复发处理。

四、APL CR 患者的维持治疗

维持治疗建议依据危险度分层进行。

1. 低/中危组: ATRA 20 mg $\cdot$ m⁻² $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 14 d, 间歇 14 d(第 1 个月); ATO 0.16 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 14 d, 间歇 14 d 后同等剂量 $\times$ 14 d(第 2~3 个月);完成 5 个循环周期。

2. 高危组: ATRA 20 mg $\cdot$ m⁻² $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 14 d, 间歇 14 d(第 1 个月); ATO 0.16 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 14 d, 间歇 14 d 后同等剂量 $\times$ 14 d(第 2~3 个月);甲氨蝶呤(MTX) 15 mg $\cdot$ m⁻², 每周 1 次, 共 4 次, 或者 6-巯基嘌呤(6-MP) 50 mg $\cdot$ m⁻² $\cdot$ d⁻¹ 共 2~4 周(第 3 个月)。完成 5 个循环周期。

2 年内每 3 个月采用 PCR 方法检测患者骨髓细胞的融合基因。融合基因持续阴性者, 继续维持治疗;融合基因转阳性者, 4 周内复查。复查结果阴性者, 继续维持治疗;确实阳性者按复发处理。

五、治疗后患者随访

完成维持治疗后患者第 1 年建议每 3~6 个月进行融合基因检测, 第 2 年及以后检测间隔可渐变为 6~12 个月。融合基因持续阴性者, 继续观察;融合基因转阳性者, 4 周内复查阴性者进入维持治疗阶段, 复查阳性者按复发处理。

对于长期生存患者随访中应关注治疗药物(包括蒽环类和砷剂)的长期毒性反应, 包括心脏毒性和第二肿瘤等。

六、首次复发 APL 患者的治疗

一般采用砷剂 $\pm$ ATRA 进行再诱导治疗。

1. 达二次缓解(细胞形态学)者进行融合基因检测, 融合基因阴性者行自体造血干细胞移植或砷剂巩固治疗(不适合移植者)6 个疗程。融合基因阳性者行异基因造血干细胞移植或进入临床研究。

强烈建议二次缓解的患者行鞘内注射, 以预防中枢神经系统的侵犯。

2. 再诱导未缓解者可加入临床研究, 或行异基因造血干细胞移植。

七、支持治疗

1. 临床凝血功能障碍和明显出血: 输注血小板维持 PLT $\geq (30 \sim 50) \times 10^9/L$; 输注冷沉淀、凝血酶原复合物(PPSB)和冰冻血浆维持 FG > 1500 mg/L, PT 和 APTT 值接近正常。每日监测 DIC 直至凝血功能正常。

2. 对高白细胞的 APL 患者, 一般不推荐白细胞分离术。

3. APL 分化综合征: 警惕分化综合征的发生(通常在初

诊或复发时, 与 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 并持续增长相关。表现为发热、气促、低氧血症、胸膜或心包周围渗出), 应考虑停用 ATRA 并密切关注容量负荷和肺功能状态, 尽早使用地塞米松(10 mg, 每日 2 次, 大于 2 周), 直至低氧血症解除。

4. 亚砷酸不良反应的监测: 治疗前心电图检查(评估有无 QTc 间期延长), 血电解质(钙、钾、镁离子)和肌酐; 治疗期间维持血钾离子浓度 > 4 mmol/L, 维持血镁离子浓度 > 18 mg/L; 重新评估患者绝对 QTc 间期 > 500 ms。

5. 诱导治疗期间, 除非粒细胞缺乏患者感染, 一般不推荐使用粒细胞集落刺激因子。

6. 中枢神经系统白血病(CNSL)的预防: 诊断时为低/中危组患者, 应进行 3 次预防性鞘内治疗; 诊断时为高危组或复发患者, 因发生 CNSL 的风险增加, 对这些患者应进行 6 次预防性鞘内治疗。

八、蒽环类药物化疗毒性

注意监测蒽环类药物累积毒性, 尤其是高危和老年患者。

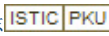
注: ATO 和口服砷剂复方黄黛片均已获得 SFDA 治疗 APL 认证, 但目前循证医学证据多来自于 ATO; 建议根据患者肝功能及肝脏的耐受程度调整 6-MP 应用。

参加指南讨论的专家: 中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(王建祥、肖志坚、秘营昌); 上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民); 浙江大学附属第一医院(金洁); 第二军医大学长海医院(王健民); 哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军); 四川大学华西医院(刘霆); 中国医学科学院北京协和医院(沈悌); 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江滨); 华中科技大学同济医学院附属协和医院(邹萍); 山西医科大学第二医院(杨林花); 苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁); 上海交通大学附属上海市第一医院(王榕); 广东省人民医院(杜欣); 中山大学附属第一医院(李娟); 华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰); 河北医科大学第二医院(林凤茹); 河南省肿瘤医院(宋永平); 中南大学第二附属医院(张广森); 解放军总医院(于力); 北京大学第一医院(任汉云); 中国医科大学附属第一医院(李艳); 贵阳医学院附属医院(王季石); 兰州大学第二医院(张连生); 第四军医大学附属唐都医院(梁英民); 第四军医大学附属西京医院(陈协群); 福建医科大学附属协和医院(胡建达); 南昌大学第一附属医院(陈国安); 上海交通大学医学院附属仁济医院(陈芳源); 南京医科大学第一附属医院(李建勇); 安徽省立医院(孙自敏); 山东大学附属齐鲁医院(纪春岩); 山东省立医院(王欣); 南方医科大学南方医院(孟凡义); 广西医科大学附属第一医院(赖永榕)

志谢: 本指南除上述专家外, 还征求了 200 余位专家的意见, 部分专家为指南的制定提供了宝贵的建议。特此感谢

(收稿日期: 2011-09-07)

急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2011年版)

作者: [中华医学会血液学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华血液学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Hematology](#)
年, 卷(期): 2011, 32(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201112022.aspx